

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 23 308 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/165
A 61 K 9/107

②1 Aktenzeichen: 197 23 308.2
②2 Anmeldetag: 4. 6. 97
④3 Offenlegungstag: 10. 12. 98

DE 197 23 308 A 1

⑦1 Anmelder:

Wohlrab, Wolfgang A., Prof. Dr., 06128 Halle, DE;
Neubert, Reinhard, Prof. Dr., 06120 Halle, DE

⑦4 Vertreter:

Kolberg, P., Dipl.-Jur. Pat.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
12555 Berlin

⑦2 Erfinder:

gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Neue Mikroemulsionen zur topischen Anwendung von Arzneimittelwirkstoffen

- ⑥7 Die Erfindung betrifft neue Mikroemulsionen zur topischen Anwendung von Arzneistoffen, insbesondere von Lokalanästhetika. Die neuen Mikroemulsionen bestehen aus einer Ölkomponente (40 bis 80%), einer Tensidkombination aus Tensid und Cotensid (20 bis 40%), Penetrationsmodulatoren (1 bis 8%), Wasser (2 bis 8%) sowie dem einzubringenden Arzneistoff (0,1 bis 10%). Die neuen Mikroemulsionen gewährleisten eine schnelle Wirkstoffpenetration in und durch die einzelnen Hautschichten.

DE 197 23 308 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Mikroemulsionen zur topischen Anwendung von Arzneistoffen, insbesondere von Lokalanästhetika.

5 Lokalanästhetika werden in der Regel durch s.c. Applikation des Arzneistoffes verabreicht. Hierzu wird das Lokalanästhetikum mittels einer Spritze subcutan appliziert. Dabei tritt der Wirkungseintritt schnell ein (ca. 5 bis 10 Minuten). Als Nachteil dabei besteht die Möglichkeit der Infektionsgefahr und der Schmerz, der durch den Spritzeneinstich auftritt.

Eine Alternative dazu bildet die Möglichkeit der topischen Anwendung von Lokalanästhetika durch Cremes, Salben oder Pflaster. Bei der Anwendung dieser bekannten Arzneiformen tritt die Wirkung nach etwa 30 Minuten bis zu einer
10 Stunde ein. Dazu sind jedoch okklusive Applikationsbedingungen erforderlich, die einmal durch das Pflaster selbst oder bei der Anwendung von Cremes oder Salben durch eine zusätzliche Abdeckung des Applikationsareals realisiert werden müssen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine topische Anwendungsform für die Applikation von Arzneimitteln insbesondere von Lokalanästhetika aufzuzeigen, die einen schnellen Wirkungseintritt sicherstellt, eine gute Patientencompliance aufweist, und bei der keine Okklusion notwendig ist.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß durch die Verwendung neuartiger Mikroemulsionen gelöst. Es wurde gefunden, daß Mikroemulsionen, die aus einer Ölkomponente wie Isopropylpalmitat (IPP) in einer Menge von 40 bis 80% und einer Tensidkombination aus Tensid und Cotensid, ausgewählt aus der Gruppe:

20 Sorbitanmonolaurat (nichtionogener Emulgator mit einem HLB-Wert von 8,6; in Wasser nicht löslich, aber dispergierbar) und Poloxamer, einem Polyalkylenglykol auf der Basis von Blockpolymer aus Propylenoxid und Ethylenoxid (nichtionogenes, amphiphiles Tensid mit einem HLB-Wert von 1) in Mengen von 20 bis 40%, sowie aus Penetrationsmodulatoren wie Cholesterol oder Harnstoff in Mengen von 1 bis 8% und Wasser in Mengen von 2 bis 8% sowie dem einzubringenden Arzneistoff in Mengen von 0,1 bis 10% besteht.

In den neuen Mikroemulsionen wird die Tensidkombination aus Tensid und Cotensid aus Sorbitanmonolaurat und Poloxamer in einem Mischungsverhältnis von 3 : 2 bis 1 : 4 eingesetzt. Für die Verwendung als topische Anwendungsform für Lokalanästhetika hat sich ein Mischungsverhältnis der Tensidkombination aus Sorbitanmonolaurat und Poloxamer von 2 : 3 als besonders geeignet herausgestellt.

Durch die neuen Mikroemulsionen wird dabei vor allem eine schnelle und hohe Anreicherung der Lokalanästhetika in der oberen Dermis erreicht. Da sich in diese Schicht die freien Nervenenden befinden, wird damit ein schneller
30 Eintritt der anästhetischen Wirkung gewährleistet.

Die neuen topischen Arzneimittel weisen eine gute Patientencompliance auf, da keine invasive Applikation der Arzneimittel erfolgt, wodurch auch die Infektionsgefahr beseitigt ist.

Bei der Anwendung ist keine Okklusion der zu behandelnden Hautoberflächen erforderlich.

Als Arzneistoffe, die mit den neuen Mikroemulsionen für eine topische Anwendung eingesetzt werden, können Anästhetika und Lokalanästhetika, wie Lidocain und Bupivacain; Analgetika wie Diclophenac, Indometacin und Ibuprofen
35 sowie Peptidhormone wie Calcitonin, Desmopressin, Vasopressin und Somatostatin zur Anwendung kommen.

Besonders bewährt hat sich der Einsatz von Lidocain-Hydrochlorid als Lokalanästhetikum zur topischen Anwendung. Die Erfindung soll nachstehend an Beispielen erläutert werden, ohne sie darauf zu beschränken.

40

Beispiel 1

Es wurden Mikroemulsionen (ME) mit folgender Zusammensetzungen hergestellt:

45

50

55

60

65

1. Standard ME	IPP	61 %	
	Span20/Pluronic L 101 (2 : 3)	30 %	
	Aqua bidest	5 %	5
	Lidocain-HCl	4 %	
2. ME mit 2 % Cholesterol	IPP	59 %	10
	Span20/Pluronic L 101 (2 : 3)	30 %	
	Aqua bidest	5 %	
	Lidocain-HCl	4 %	15
	Cholesterol	2 %	
3. ME mit 4 % Cholesterol	IPP	57 %	20
	Span20/Pluronic L 101 (2 : 3)	30 %	
	Aqua bidest	5 %	
	Lidocain-HCl	4 %	25
	Cholesterol	4 %	
4. ME mit 5 % Harnstoff	IPP	56 %	30
	Span20/Pluronic L 101 (2 : 3)	30 %	
	Aqua bidest	5 %	
	Lidocain-HCl	4 %	
	Harnstoff	5 %	35

Für die Herstellung der Standard ME wurde erst eine wäßrige Lidocain-HCl-Lösung hergestellt. Das Tensidgemisch wurde vorgelegt, IPP in Anteilen zugegeben und anschließend die Lidocain-HCl-Lösung in kleinen Anteilen eingearbeitet.

Bei der Herstellung der ME mit 2% Cholesterol wurde die erforderliche Menge Cholesterol im IPP gelöst, ansonsten analog dem Standard-System verfahren. 40

Die ME mit 4% Cholesterol wurde hergestellt, indem zunächst 2,6% Cholesterol im Öl gelöst wurden, dann analog dem Standard-System verfahren und anschließend die restliche Menge Cholesterol in die Formulierung eingearbeitet wurde.

Für die Herstellung der ME mit 5% Harnstoff wurden AST und Modulator im Wasser gelöst und danach wie bei der Standard-ME beschrieben vorgegangen. 45

Beispiel 2

Mit den wie im Beispiel 1 hergestellten Mikroemulsionen wurden Penetrationsstudien an humaner Haut unter ex-vivo-Bedingungen durchgeführt. Nach Penetrationszeiten von 5, 10 und 30 min wurde die jeweils penetrierte Menge Lidocain-HCl im Stratum corneum, in der Epidermis und in Dermissschichten bestimmt. 50

Die penetrierten Arzneistoffmengen sind in Abhängigkeit von der Zeit in den nachstehenden Abbildungen graphisch dargestellt.

Aus dem Beispiel ist zu erschen, daß die Penetration der Arzneistoffe sehr schnell erfolgt und damit ein Wirkungseintritt vor allem bei Lokalanästhetika nach sehr kurzer Zeit erfolgt. Damit sind die Mikroemulsionen entsprechend der vorstehenden Ausführungen den bekannten topischen Anwendungsformen weit überlegen. 55

Patentansprüche

1. Neue Mikroemulsionen zur topischen Anwendung von Arzneistoffen, wie Anästhetika und Lokalanästhetika, Analgetika und Peptidhormone, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Mikroemulsionen aus einer Ölkomponente wie Isopropylpalmitat (IPP) in einer Menge von 40 bis 80% und einer Tensidkombination aus Tensid und Cotensid ausgewählt aus der Gruppe: Sorbitanmonolaurat (nichtionogener Emulgator mit einem HLB-Wert von 8,6 in Wasser nicht löslich, aber dispergierbar) und Poloxamer, einem Polyalkylenglykol auf der Basis von Blockpolymer aus Propylenoxid und Ethylenoxid (nichtionogenes, amphiphiles Tensid mit einem HLB-Wert von 1) in Mengen von 20 bis 40%, sowie aus Penetrationsmodulatoren wie Cholesterol oder Harnstoff in Mengen von 1 bis 8% und Wasser in Mengen von 2 bis 8% sowie dem einzubringenden Arzneistoff in Mengen von 0,1 bis 10% besteht. 60 65

2. Neue Mikroemulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Tensidkombination aus Sorbitanmonolaurat und aus Poloxamer im Mischungsverhältnis von 3 : 2 bis 1 : 4 eingesetzt wird.

3. Neue Mikroemulsion nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendete Tensidkombination aus Sorbitanmonolaurat und aus dem Blockpolymer aus der Copolymerisation von Propylenoxid und Ethylenoxid im Mischungsverhältnis von 2 : 3 eingesetzt wird.

4. Neue Mikroemulsion nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Arzneistoff folgende Wirkstoffe eingesetzt werden:

Anästhetika und Lokalanästhetika, wie Lidocain, Bupivacain;

Analgetika, wie Diclophenac, Indomethacin, Ibuprofen;

Peptidhormone, wie Calcitonin, Desmopressin, Vasopressin und Somatostatin.

5. Neue Mikroemulsionen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Arzneistoffe Lokalanästhetika eingesetzt werden.

6. Neue Mikroemulsionen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lokalanästhetika Lidocain-Hydrochlorid eingesetzt wird.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

t=5min

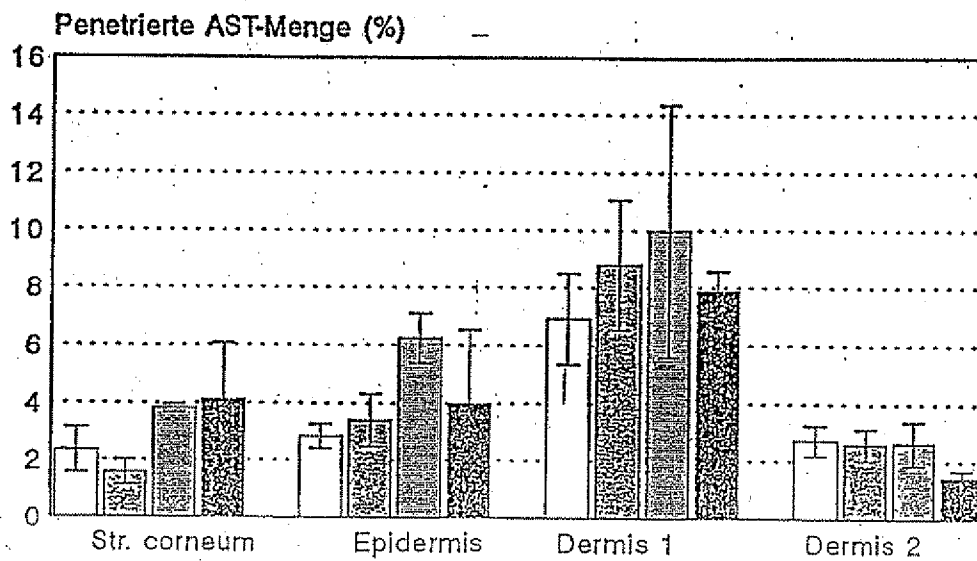


Abb. 1: Penetration von Lidocain-HCl aus ME in humane Haut ex vivo nach 5 min

t=10min

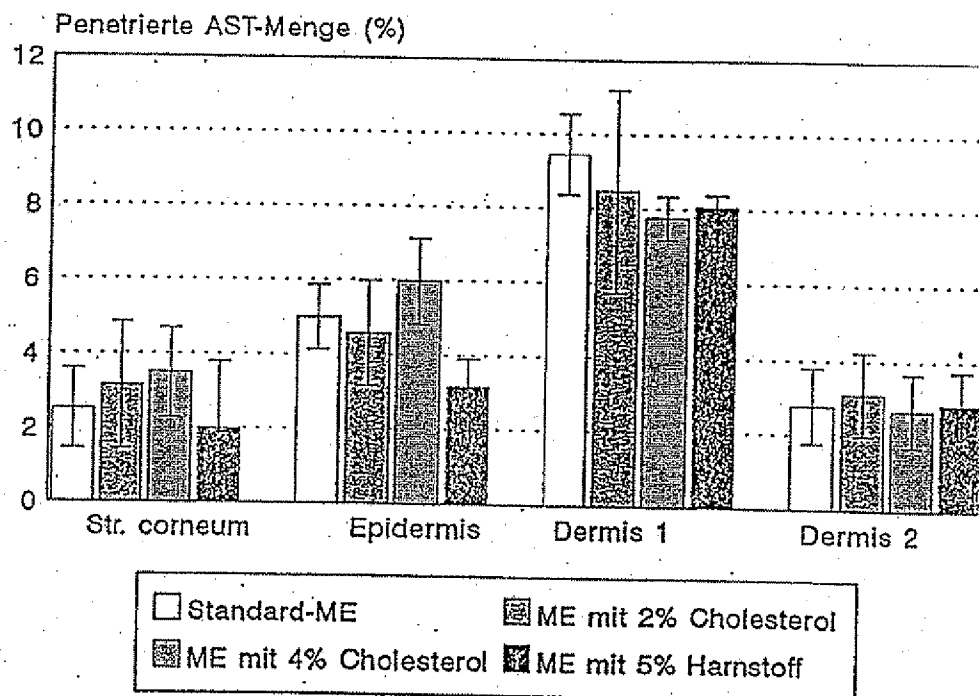


Abb. 2: Penetration von Lidocain-HCl aus ME in humane Haut ex vivo nach 10 min

t=30min

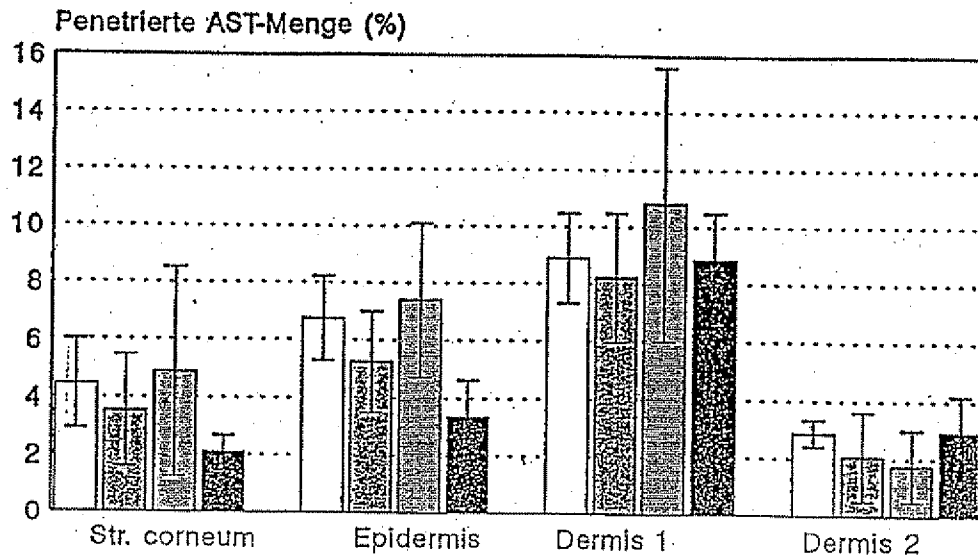


Abb. 3: Penetration von Lidocain-HCl aus ME in humane Haut ex vivo nach 30 min

Gesamtpenetration

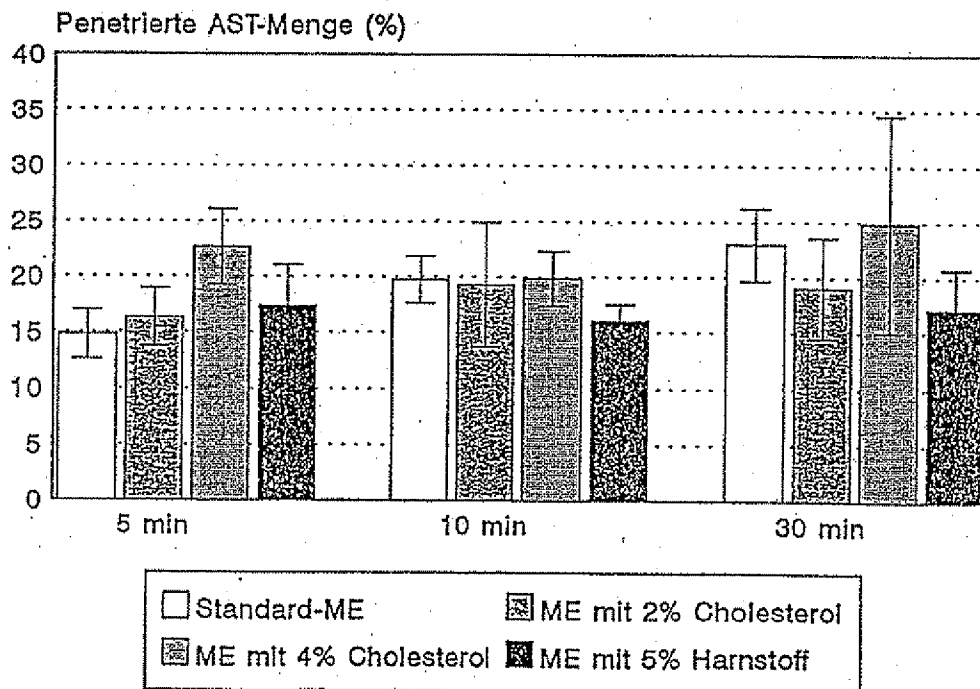


Abb. 4: Gesamtpenetration von Lidocain-HCl aus ME in humane Haut ex vivo

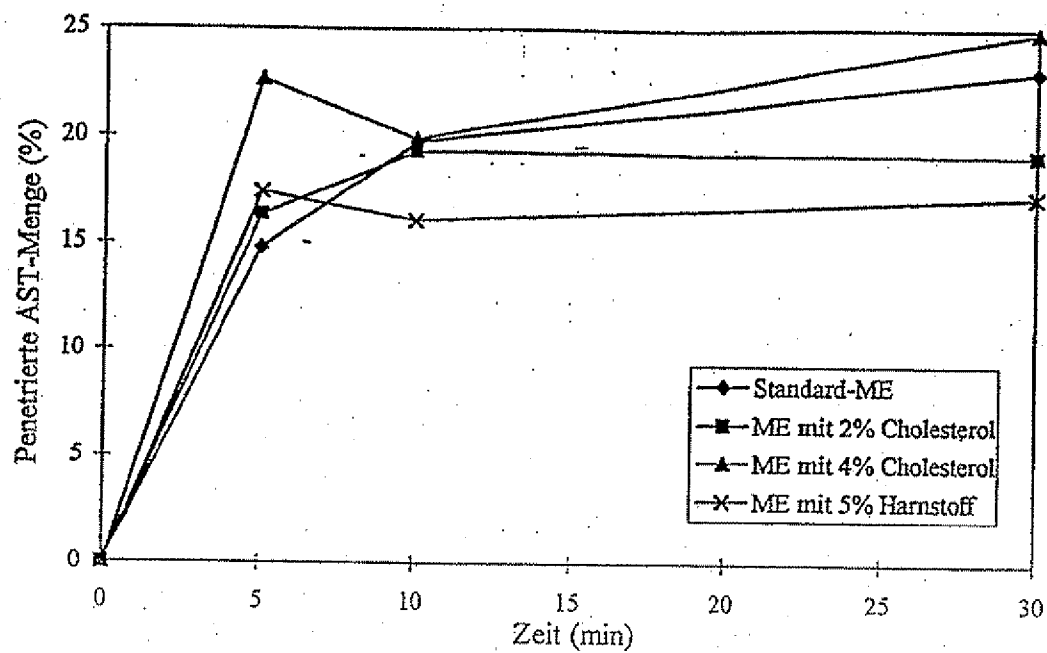


Abb. 5: Gesamtpenetration von Lidocain-HCl aus ME in humane Haut ex vivo